

Obecnie istotnym problemem w skali globu jak również Polski jest bardzo szybki wzrost zachorowalności na tzw. choroby cywilizacyjne, których podłożem są m.in. insulinooporność i otyłość. Jak wiadomo oba te czynniki ryzyka mogą prowadzić do rozwoju cukrzycy typu 2 czy też chorób układu sercowo-naczyniowego, będących często zagrożeniem dla życia ludzkiego. Z ostatnich danych Światowej Organizacji Zdrowia wynika, iż rozpowszechnienie cukrzycy w Polsce w 2014 roku sięgnęło 9,5%, a nadwagi 64%. Wiadomym jest również, iż zbyt duża ilość kwasów tłuszczowych w diecie przewyższająca zapotrzebowanie energetyczne organizmu prowadzi do rozrostu adipocytów, jak też akumulacji lipidów w innych tkankach m.in. w mięśniu sercowym.

Z tego też względu stale poszukiwane są nowe metody terapeutyczne mające na celu profilaktykę wyżej wymienionych schorzeń bądź też zmniejszanie skutków przez nie wywołanych. Jednym z obszarów, który stanowi ogromne pole do poszukiwań takich metod jest od kilku dekad **układ endokannabinoidowy (ECS)**, jak też **fitokannabinoidy**. Z licznych danych literaturowych wynika, iż w czasie rozwoju otyłości czy też przebiegu cukrzycy dochodzi do wzmożonej aktywności określonych komponentów układu endokannabinoidowego. Jednakże w ostatnim czasie trwają intensywne badania dotyczące właściwości i efektów działania fitokannabinoidów, będących związkami pochodzenia roślinnego (konopie, *Cannabis sativa*), stosowanych przez ludzkość od wieków. Główne fitokannabinoidy będące przedmiotem badań to **kannabidiol (CBD)** oraz jego izomer Δ^9 -tetrahydrokannabinol (Δ^9 -THC). Z tego względu, iż to Δ^9 -THC stanowi substancję o dominującym działaniu psychoaktywnym, to CBD staje się potencjalnym czynnikiem terapeutycznym. Wykazano bowiem, iż CBD może indukować różnorodne efekty terapeutyczne i posiada m.in. silne działanie przeciwzapalne (o wiele większe niż kwas acetylosalicylowy), antyoksydacyjne, przeciwwymiotne, przeciwnowotworowe, neuroprotektoryjne, a co najważniejsze kardioprotektoryjne. CBD wywołuje bardzo dużo różnych efektów farmakologicznych, których mechanizmy w większości nie są dziś poznane. Ponadto, badania na myszach z modelem cukrzycy typu 1 również potwierdziły ochronne działanie CBD, jako czynnika zapobiegającego wystąpieniu tej choroby bądź też łagodzącego skutki przez nią wywołane. Wykazano również lipolityczne i/lub wzmagające aktywność mitochondriów działanie CBD w hepatocytach w modelu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby.

W świetle powyższych danych głównym założeniem niniejszego projektu jest **ocena wpływu jaki prawdopodobnie wywiera CBD na metabolizm lipidów w mięśniu sercowym szczura poprzez regulację białkowych transporterów kwasów tłuszczowych (FAT/CD36, FABPpm, FATP1,4,6) w warunkach indukowanej dietą bogatotłuszczową otyłości i towarzyszącej jej insulinooporności**. Istotnym wydaje się zbadanie zmian w ekspresji powyższych transporterów ponieważ to one w większości decydują o stopniu nasilenia dokomórkowego transportu długocząsteczkowych kwasów tłuszczowych (LCFA) do wnętrza kardiomiocytów. Oprócz tego kluczowe jest poznanie wpływu CBD na komórkową lokalizację wyżej wymienionych transporterów tj. na poziomie błon komórkowych, pęcherzyków mikrosomalnych czy też mitochondriów i ewentualny stopień nasilenia ich translokacji. Co więcej ocenie również zostanie poddany wpływ CBD na wewnątrzsercową oraz osoczną zawartość kluczowych frakcji lipidowych tj. wolnych kwasów tłuszczowych (FFA), fosfolipidów (PL), diacylogliceroli (DAG), triacylogliceroli (TAG), cholesterolu (Chol) i wybranych sfingolipidów (m.in. ceramidu, CER). Z badań wynika, iż niektóre z tych związków (DAG i CER) mogą zaburzać szlak przekazywania sygnału insuliny, co stanowi tym samym podłoże do rozwoju oporności na ten hormon. Ponadto, nasilony dokomórkowy transport LCFA, znacząco przewyższający możliwości oksydacyjne komórki prowadzi do nadmiernej akumulacji lipidów, konsekwencją czego jest upośledzenie kurczliwości serca (jeden z elementów kardiomiopatii cukrzycowej). Dlatego też, stopień nasilenia dokomórkowego transportu LCFA zostanie oceniony nie tylko poprzez ekspresję białkowych transporterów, ale również dzięki zbadaniu wychwytu i oksydacji znakowanego radioizotopem kwasu palmitynowego w warunkach *in vitro* (perfuzja serca). Niniejszy projekt ma również na celu ocenę wpływu CBD na wystąpienie ewentualnych zależności pomiędzy ekspresją białkowych transporterów LCFA (całkowitą, błonową oraz mitochondrialną) a nasileniem wychwytu i utleniania kwasu palmitynowego oraz wewnątrzsercową zawartością wyżej wymienionych frakcji lipidowych.

Proponowany projekt wskaże nowe, dotąd nieznanne, efekty i mechanizmy działania CBD w zakresie metabolizmu lipidów mięśnia sercowego w warunkach zwiększonej dostępności kwasów tłuszczowych w diecie. Ponadto, po raz pierwszy wykaże, czy CBD bierze udział w regulacji dokomórkowego transportu LCFA w kardiomiocytach przy udziale białkowych transporterów. Również powyższe badania przyczynią się do pogłębienia wiedzy na temat roli CBD jako ewentualnego czynnika terapeutycznego w leczeniu otyłości czy zespołu metabolicznego. Co najważniejsze, opisany projekt badawczy cechuje się dużą oryginalnością oraz ma znaczące zapotrzebowanie terapeutyczne i potencjał aplikacyjny, tym bardziej, iż w Polsce jest dostępny preparat zawierający ekstrakt z konopi indyjskich (Sativex).